

ANNÉE 1928

THESE

N°

432

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ADOLPHE BONNO

Né le 7 Juin 1902, à Evron (Mayenne)

Valeur comparative
des différents Traitements de l'Epithélioma
greffé sur le Xéroderma Pigmentosum

Président de Thèse : Monsieur le Professeur ROUSSY.

PARIS
MARCEL VIGNE, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ADOLPHE BONNO

Né le 7 Juin 1902, à Evron (Mayenne)

Valeur comparative
des différents Traitements de l'Epithélioma
greffé sur le Xéroderma Pigmentosum

Président de Thèse : Monsieur le Professeur ROUSSY.

PARIS
MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1928

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÆPER.
Hygiène	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	VAQUEZ.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique médicale	J.-L. FAURE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCC.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHAMPY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHTER Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	DEMELIN.
Obstétrique	LEQUEUX.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique médicale	VILLARET.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON PARRAIN LE DOCTEUR GAULTIER

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUIS

*En témoignage de gratitude pour les
conseils éclairés dont il nous a guidé*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accabler la présidence de notre
thèse.*

Introduction

C'est en 1870 que Kaposi a relaté les premiers cas de xeroderma pigmentosum. Cette dermatose s'accompagnait de tumeurs épithéliales en évolution. Le nombre d'observations dont elle a été l'objet n'a cessé de s'accroître depuis lors, non sans lui laisser son caractère de rareté.

En dehors de quelques cas frustres ou de formes anormales, cette affection est nettement caractérisée dans sa symptomatologie et dans son évolution.

Un cas typique s'est présenté à nous au Centre Anticancéreux de Rennes. Rien n'y manquait, depuis l'aspect bariolé, si étrange, qu'il est regardé comme le signe pathognomonique de l'affection, jusqu'au développement ultime des tumeurs épithéliales.

En présence de ce cas, M. le Professeur Marquis, nous a engagé à faire de l'épithélioma développé sur le xeroderma pigmentosum et de ses différents modes de traitement, le sujet de notre thèse. Cette étude appellerait d'intéressantes recherches; il nous a été impossible de leur consacrer tout le temps qu'elles mériteraient; il eût également fallu un esprit plus judicieux et plus entraîné que le nôtre pour mener à bien un tel travail d'ensemble.

Nous avons donc limité notre tâche. Bien des points relatifs à ces tumeurs sont encore obscurs. Après avoir tracé l'histoire rapide du xeroderma pigmentosum et fait l'étude clinique et anatomo-pathologique des tumeurs développées à ses dépens, nous nous efforcerons de rassembler les travaux les plus caractéristiques dont nous aurons pu prendre connaissance, concernant les diverses thérapeutiques mises en œuvre, et de distinguer, parmi celles-ci celle qui doit par ses mérites personnels rallier les suffrages des praticiens.

Définition et Historique

Le xeroderma pigmentosum est une maladie congénitale, familiale, non héréditaire. Il est caractérisé par l'apparition successive sur la peau des régions découvertes, sur la face et le dos des mains le plus souvent, d'un érythème diffus, de lésions pigmentaires et atrophiques, de télangiectasies, et enfin de tumeurs épithéliales. Telle est la définition à laquelle l'étude de la dermatose de Kaposi a conduit Rouvière.

Cette place ultime qui est assignée à l'épithélioma parmi tous les symptômes, marque l'ordre de son apparition clinique; elle néglige son importance. Ce n'est qu'après de longues hésitations qu'elle lui a été reconnue. Un examen rapide de l'historique de la question le fait voir; la dénomination d'une affection nouvelle s'efforce d'englober les symptômes capitaux ou les caractéristiques histo-pathologiques.

Ce n'est qu'en 1870, que M. Kaposi distingua du groupe des xérodermies, qui englobait des dermatoses caractérisées par la sécheresse et l'atrophie des téguments et attribuées à une anomalie de développement ou à un trouble de nutrition de la peau, une affection spéciale; douze ans plus tard, il en compléta l'étude par un important mémoire et, insistant

sur les troubles de la pigmentation, il lui donna le nom de *xeroderma pigmentosum*.

Ce terme, qui devait être définitif, ne s'imposa pas d'emblée. Chaque auteur, pour ainsi dire, attachant une importance plus grande à l'un des symptômes le fit entrer dans la terminologie de l'affection. Le bref rappel de ces évolutions montre que l'on ne fut pas sans voir dès les débuts des travaux ou tout au moins sans soupçonner à certain moment le rôle de l'épithélioma.

Dès 1874, Geber, collaborateur de Kaposi, présentant deux cas, les intitule : « une forme rare de *nœvus* des auteurs ». Taylor (1877) frappé de l'importance symptomatologique des *télangiectasies* et des tumeurs vasculaires, proposa la dénomination d' « *angiome pigmentaire et atrophique* ». L'année suivante, Dühring en publie un cas qu'il appelle : « *Parchment skin* ». Neisser, en 1883 veut mettre en évidence l'amincissement de la peau, la pigmentation et les *télangiectasies* qui en sont les principaux signes objectifs; pour cela, il décrit la maladie sous le nom de « *Lioderma essentialis cum Melanosis et Telangiectasia* ». Cette même année Vidal publie le premier travail français; il remarque combien les premières dénominations employées jusqu'à ce jour sont insuffisantes et peut-être même prématurées; aussi propose-t-il, en toute sagesse, de l'appeler simplement « *dermatose de Kaposi* ». Dénomination trop simple sans doute, car dès l'année suivante, Pick l'appelait « *Mélanose lenticu-*

laire progressive ». En 1889, au Congrès international de Dermatologie, tenu à Paris, Quinquaud présenta deux cas; son attention avait été vivement attirée par le rapport existant entre la pigmentation et le développement des tumeurs épithéliomateuses; aussi proposa-t-il de dénommer cette maladie « lentigo épithéliomateux » ou « maladie pigmentaire épithéliomateuse ». Attachant une importance encore plus grande au développement des tumeurs, Besnier (1891) proposa le nom d' « épithéliomatose pigmentaire ». Ni l'un ni l'autre ne furent suivis. Et le rôle de l'épithélioma resta, d'une façon générale, à l'arrière-plan. La terminologie du dermatologiste viennois est désormais seule employée couramment.

Avant d'aborder l'étude du traitement de l'épithélioma développé sur le xeroderma pigmentosum, il convient de rappeler les conditions de son apparition, ses symptômes, et sa pathogénie, après quelques mots d'anatomie pathologique.

Symptomatologie

L'histoire clinique du xeroderma pigmentasum se schématise en quatre périodes correspondant à l'apparition successive des différents symptômes :

1° L'érythème ; 2° la pigmentation ; 3° les télangiectasies et l'atrophie ; 4° les tumeurs dont l'apparition n'est pas indispensable pour le diagnostic.

Les trois premiers stades évoluent au milieu d'un état général resté excellent ; il en est de même du quatrième à son début. Les taches brunes et blanches, les télangiectasies étoilées ou ponctiformes donnent aux téguments du malade cet aspect bariolé qui arrête immédiatement l'attention de l'observateur. Après un temps variable, parfois assez bref sur ce terrain ainsi constitué, viennent évoluer les tumeurs dont l'apparition est une complication. L'évolution de l'érythème, de la pigmentation et des télangiectasies demanderait, pour Taylor, en moyenne deux ans. Puis apparaissent les taches blanches. A la phase atrophique succède un processus hypertrophique, c'est la période de néoformation. Chez notre malade, l'apparition des taches se fit plus rapide : la rougeur semblable à « un coup de soleil », puis des taches brunes,

lenticulaires et des croûtelles se manifestèrent; deux ans après se développa l'épithélioma de la région malaire. Pour certains, la tumeur se développerait entre les taches pigmentaires. Selon Francoz, c'est la tache elle-même qui en est le point de départ. Sur une ou plusieurs des taches pigmentaires, dit-il, de préférence sur les plus anciennes, c'est-à-dire les plus larges et les plus foncées en couleur, on voit apparaître de petites saillies verruqueuses. Leur siège de prédilection, c'est le bord libre des paupières, le canthus externe, le nez et la commissure des lèvres. La tumeur la plus récente de notre petit malade siège au voisinage de la commissure labiale droite; il présente, en outre, une exulcération à l'angle externe de l'œil droit. Ces tumeurs peuvent aussi apparaître sur les cicatrices rouges, consécutives aux exulcérations. Elles peuvent même prendre naissance dans l'épaisseur du derme.

Parfois ce sont de simples excroissances papillaires, quelquefois aplaties, le plus souvent acuminées; de dimensions faibles, en général elles arrivent en certains cas à atteindre un volume considérable : les unes sont réduites à de très petites saillies, perceptibles seulement au palper attentif; les autres forment des masses pédiculées un peu plus volumineuses ou même prennent un assez fort développement.

Ces excroissances se coiffent d'un revêtement épithélial corné; en arrachant cette corne, on met à nu une surface saignante. Quelques-unes sont revêtues d'un enduit croûteux, assez adhérent, dont l'ablation provoque un léger suin-

tement sanguin. Simples, végétantes et framboisées parfois, certaines de ces tumeurs peuvent tomber spontanément ou se détruire en laissant une cicatrice définitive : ce sont ordinairement les plus végétantes, celles qui s'étendent en champignon à leur sommet et qui sont étranglées ou pédiculées à leur base. « Dans presque tous les cas, dit Taylor, surtout dans ceux où la pigmentation était très accentuée, il se produit des néoplasies épithéliales, qui dans leur état rudimentaire sont constituées par des plaques de cellules épidermiques pigmentées. Elles peuvent rester fort longtemps, parfois même toujours, en cet état ou bien disparaître. Mais sur le visage, surtout à la jonction de la peau avec les muqueuses oculaire, nasale, buccale, ainsi qu'aux oreilles, elles tendent à devenir plus considérables, à former des tumeurs sessiles ou pédiculées, d'abord d'un rouge sombre ou bleuâtre, molles, érectiles, puis pouvant devenir pâles, moins vasculaires, friables, tombant parfois en lambeaux en laissant après elles une plaie qui guérit spontanément ou une ulcération qui s'étend et creuse ». Si la plaie ne se cicatrise point, il en résulte une ulcération parfois atone et stationnaire, mais qui, le plus souvent gagnera soit en étendue, soit en profondeur, donnant naissance à un véritable épithélioma. De ces petites tumeurs acuminées, les unes peuvent bien persister et même ne faire aucun progrès, mais les autres, et ce sont souvent les plus nombreuses, s'accroissent par leur base, deviennent fongueuses, végétantes et se transforment elles aussi en épithé-

lioma, et beaucoup plus rarement en sarcome mélanique (Maligneux). Elles peuvent alors acquérir un volume énorme ou bien rester petites dans ce dernier cas, elles sont généralement multiples. Dans l'observation que nous rapportons, la première tumeur, ulcérée, saignante, noirâtre par places était du volume d'un petit œuf. La seconde qui apparut deux ans après, noirâtre et creusée en cratère avait l'aspect d'un énorme champignon ; leur accroissement était rapide. Comme exemple de tumeur rare par son volume, l'on peut citer le cas de Cuperus : la tumeur développée chez une fille de dix ans couvrait presque entièrement le côté droit de la face ; elle était limitée à droite par la ligne d'implantation des cheveux, l'angle externe de la bouche et l'aile du nez ; elle s'étendait vers la gauche jusqu'à l'oreille droite.

La consistance de ces néoplasies peut rester dure. Mais, ainsi que nous l'avons rencontré, ces tumeurs dont la couleur est brune ou rouge sombre, peuvent se ramollir, s'ulcérer à leur surface, laissant sourdre une plus ou moins grande quantité de pus ou de sang qui, en séchant, les recouvre de croûtes jaunâtres ou brunâtres. Elles sont plus rares sur les muqueuses. Dans le cas qui nous occupe, la tumeur de la commissure labiale avait entraîné l'infiltration de la plus grande partie de la lèvre.

Assez rarement les ganglions sont pris, quelquefois, cependant, ils sont dégénérés ainsi que l'a signalé Arnozan. Kaposi rapporte également un fait analogue. Le malade de

Francoz en présente de nombreux dans les loges sous-maxillaires, à la nuque et aux aisselles (les épithéliomas siègent au nez). Mendès da Costa note la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires au cours d'une tumeur de la joue. Nicolas et Mas-sia rencontrent une localisation semblable accompagnant une tumeur de l'aile gauche du nez et de l'angle interne de l'œil gauche.

La marche de l'affection, une fois l'épithélioma constitué cliniquement, suit le cours de tout épithélioma. Elle est progressive. Des mutilations considérables peuvent en être la conséquence ; car ces tumeurs s'ulcèrent, envahissent les tissus sous-jacents, détruisent les cartilages et même les os ; Kaposi l'a constaté très nettement sur deux de ses malades, atteints l'un et l'autre d'un carcinome de la région zygomatique. Dans un cas de Nicolle et Conseil « l'os malaire droit est trouvé complètement rongé ». L'observation rapportée par Francoz montre une large perte de substance allant de la pointe du nez au sillon naso-génien ; toute l'aile du nez est détruite. Le plus souvent ces dégâts locaux ne sont pas aussi étendus ; la mort arrive en général avant que la tumeur et les ulcérations aient pu atteindre un tel développement.

L'apparition de l'épithélioma date le plus habituellement de l'enfance. Il est, néanmoins, des cas où l'évolution tardive des tumeurs est liée à l'existence d'un xeroderma pigmentosum tardif, forme contestée par Audry. On peut croire avec J. Brault et Argaud que ces formes tardives de xeroderma

pigmentosum où le malade se souvient nettement d'avoir eu dans son enfance des « taches de rousseur » ne sont autre chose que des xeroderma pigmentosum à allure très bénigne, presque latente pendant des années et à accidents terminaux démesurément retardés. On peut fort bien admettre que la fragilité du revêtement cutané de chaque individu n'est pas la même vis-à-vis du rayon solaire et si quelques-uns voient évoluer en l'espace de quelques années des xeroderma pigmentosum avec terminaison fatale, on peut observer, par l'examen clinique du cas publié, des formes d'évolution moins rapide et certaines même extrêmement lentes où le malade succombe à une affection intercurrente, avant la période épithéliomateuse.

L'apparition de tumeurs épithéliomateuses chez un sujet jeune, surtout un enfant, siégeant aux régions découvertes, le visage et les mains principalement, et présentant un mélange de taches pigmentaires et atrophiques, de télangiectasies et un état squameux de l'épiderme, l'ensemble de ces caractères conduit au diagnostic d'épithélioma greffé sur un xeroderma pigmentosum.

Le lentigo malin des vieillards d'Hutchinson et Dubreuilh en diffère, non seulement par l'âge du sujet, mais par la distribution des lésions, par la nature de la tumeur, mélanique dans ce cas et non dans l'autre, enfin par l'absence des dilatations vasculaires et des taches atrophiques.

L'apparition de lésions épithéliomateuses d'origine arse-

nicale (Darier) a pu présenter des ressemblances avec celles du xeroderma pigmentosum ; leur siège au niveau de la paume des mains les en distinguait.

L'épithéliomatose pigmentaire, type de Unna, a un début tardif, mais qui ne saurait suffire à distinguer ces deux affections. Kaposi a marqué la sénilité précoce du derme dans le xeroderma pigmentosum. Unna insiste, par contre, sur l'intensité des lésions épithéliales, alors que le derme présente peu d'altérations dans le Seemans-hautcarcinom (Unna). Néanmoins, Löwenbach (1904) crut devoir assimiler cette dernière affection au xeroderma pigmentosum pour lequel il admettait un début tardif. Darier (1908) écrit que les tumeurs du xeroderma sont des épithéliomes de types divers, que rien dans leur structure ne différencie absolument des épithéliomes des vieillards. L'anatomie pathologique et la pathogénie vont nous fournir quelques éléments d'appréciation à ce sujet.

Anatomie pathologique

Dès que l'on aborde l'étude des tumeurs malignes développées au cours du xeroderma pigmentosum, l'on est arrêté par l'extrême variété des appellations usitées par les auteurs : épithélioma (Kaposi, Unna, Tenneson et Danseux, de Amicis, Schütte, Monthus, Jamieson, Allen, von Zumbusch, Sequeira...); épithéliomas avec globes épidermiques (Nicolas et Favre, Pellier); épithélioma pavimenteux (Guszmán); verruqueux (Perrin); tubulé (Balzer et Merle); spino-cellulaire à globes cornés et à phénomènes dégénératifs assez accusés (Audry); ulcéreux (Du Castel, Dufour); épithélioma et sarcome (Crocker, d'après Pollitzer, Elsenberg); carcinome (Kaposi, Stern, Hallopeau, Schütte, Neumann, Greef, Herxheimer et Hildebrand, Freyse, Bandler, Küdisch, Fox, Brandweiner); cancer corné (Beck); cancroïde (Danlos, Tetterjanz); sarcome (Geber, Lassar, Lamborelle); à cellules fusiformes et rondes (Klein); fuso-cellulaire mélanique (Pick); tricho-épithéliome (Jarisch); tumeur mélanique (Havas); angio-myome transformé en épithélioma (Taylor); mélanosarcome (Benziger et Heuss); endothéliome (Kaposi); périthéliome (Hanke). Cette différence dans la nomenclature relève

le plus souvent des détails historiques; parfois, mais avec une importance moindre, elle tient à l'aspect clinique ou à l'évolution des tumeurs.

Nous éliminerons évidemment de notre étude le sarcome, la tumeur mélanique, l'endothéliome, le périthéliome, l'angiomyxome pur, pour ne conserver que l'épithélioma avec ses diverses variétés désignées sous des vocables différents; en particulier le carcinome qui n'est qu'une variété d'épithélioma dans laquelle le tissu conjonctif et l'épithélium affectent une disposition particulière : tantôt le tissu conjonctif dessine des alvéoles que remplissent les cellules épithéliales, c'est l'ancien carcinome alvéolaire; tantôt le tissu conjonctif est très abondant et les boyaux épithéliaux sont perdus au sein de ce stroma conjonctif dense, c'est l'ancien carcinome squirreux.

L'épithélioma représente, au cours du xeroderma pigmentosum, la catégorie de tumeurs la plus fréquente.

De l'ensemble des examens histologiques qui précèdent la période épithéliomateuse, les lésions caractéristiques consistent dans l'atrophie qui frappe particulièrement le derme, la dégénérescence du collagène et du tissu élastique, la diminution du pigment et les télangiectasies.

C'est à la suite de ces phénomènes de dégénérescence que se montrent, sans que rien fasse prévoir leur apparition, les tumeurs. Leur point de départ ne peut actuellement être fixé d'une façon définitive. Pour Pick, l'infiltration cellulaire

du derme avec dépôt abondant de pigment produirait la saillie de certaines taches; il y voit une tendance à la formation des saillies verruqueuses. C'est également, d'après Francoz, sur ces taches pigmentaires, « de préférence sur les plus anciennes », c'est-à-dire les plus larges et les plus foncées en couleur » que l'on voit apparaître ces saillies verruqueuses; le bord libre des paupières, l'angle externe de l'œil, le nez et la commissure des lèvres sont leur siège de prédilection (Barré). Les glandes cutanées ont été considérées comme le point de départ de l'épithélioma (Vidal).

Avant d'aborder l'étude des lésions microscopiques, voyons le résultat de l'examen histologique des biopsies prélevées sur notre malade; cet examen a été fait par M. le Professeur Bodin.

« 1° Tumeur de la lèvre. »

Sur les coupes de cette pièce on trouve :

Epithélioma spino-cellulaire classique avec les particularités suivantes :

Elément épithélial très développé, cellules peu polymorphes, offrant de rares karyokinèses, donnant de très nombreux globes épidermiques.

Stroma extrêmement réduit, formé de tissu conjonctif jeune avec nombreuses cellules embryonnaires. Vaisseaux très nombreux à parois minces et donnant en certains points l'aspect d'un véritable angiome.

2° Lésion de la paupière inférieure.

Sur les coupes de cette pièce on trouve :

Epithélioma spino-cellulaire classique mais dont l'élément épithélial est relativement peu développé. Les cellules épithéliales sont petites, peu polymorphes, offrant peu de karyokinèses. Elles donnent des globes épidermiques assez nombreux et assez volumineux.

Le stroma est abondant, formé de tissu conjonctif adulte avec de nombreux faisceaux conjonctifs denses. Il est remarquable par la présence de cellules conjonctives étoilées, véritablement géantes. Ces éléments sont assez nombreux et très polymorphes. Certains ont un seul noyau, d'autres en présentent trois ou quatre, disposés irrégulièrement et ressemblent aux cellules géantes que l'on rencontre dans certains sarcomes.

Ce stroma est relativement peu vasculaire ».

L'épithélioma lobulé est le plus fréquemment rencontré; c'est un épithélioma typique, avec globes cornés caractéristiques, le stroma est constitué par du tissu conjonctif, au sein duquel se fait un abondant développement de cellules embryonnaires. Les altérations nucléaires importantes se traduisent par des nombreuses figures de karyokinèse.

Dès l'origine de l'étude de cette affection, Kaposi décrit les tumeurs comme des carcinomes épithéliaux typiques :
« C'est de l'épithélioma lobulé dans lequel les lobules, four-

nis par de l'épithélium semblable à celui de l'épiderme dans la couche de Malpighi, sont remarquablement riches en globes épidermiques et sont séparés par un stroma infiltré de cellules embryonnaires ».

Le fait que la tumeur de la lèvre présente en certains points un véritable aspect angiomateux, rappelle la rareté des angiomes purs au cours du xeroderma. Unna avait déjà signalé que le plus souvent il s'agissait d'ectasies veineuses, dues à une insuffisance de la paroi du vaisseau. Il assignait, d'ailleurs, à toutes les tumeurs une origine épithéliale : les cellules næviques dérivait, croyait-il, de l'épithélium ; les tumeurs qui se développent à leur dépens ne sont donc pas des sarcomes mais des nævo-carcinomes.

Nous avons également rencontré des cellules conjonctives géantes, multinucléées, qui rappellent les éléments de certains sarcomes. Ces rapports entre le sarcome et l'épithélioma ont été observés par Elsberg, quand il examinait les taches pigmentaires : « L'étude microscopique des taches pigmentées de la peau, même de celles qui ne dépassent pas la surface cutanée, montre que dans le plus grand nombre de ces taches il existe des changements si grands qu'elles se rapprochent des formations cancéreuses de la troisième période, qu'elles prennent en ces points la structure et le caractère du sarcome en général, et qu'elles offrent souvent à considérer de si grandes cellules (comme de petites cellules géantes) et un si grand nombre de vaisseaux dilatés que l'on croi-

rait, à s'y méprendre, avoir affaire à un sarcome angiomateux. De mes recherches, il semble résulter que les tumeurs de la peau dans le xeroderma ont ordinairement une structure mixte et qu'elles tiennent du cancer épithélial et du sarcome.

« Selon cet auteur, la tumeur serait primitivement sarcomateuse; l'apparition de l'épithélioma ne serait que secondaire. Les recherches ultérieures n'ont pas justifié cette hypothèse. Mais le développement simultané de sarcome et d'épithélioma sur le même individu a été signalé à différentes reprises (Elsenberg, Brayton); de même la présence d'éléments d'épithélioma dans un sarcome (Pollitzer, Velhagen).

Cette opinion d'Elsenberg est contredite par Löwenbach qui, par une autre voie, rejoint Unna. Il est d'avis, en effet, que de nombreux cas considérés comme des sarcomes, ne sont en réalité que des carcinomes dont le stroma conjonctif est particulièrement riche en cellules et en vaisseaux.

De l'ensemble des recherches; il résulte que la production de l'épithélioma (en nombre variable) est la manifestation ultime du xeroderma pigmentosum; les faits de sarcomes sont très rares (Manieux).

L'extension de l'épithélioma est liée à l'état du stroma; il semble entraver, quand il est dense, l'évolution de la tumeur; s'il est lâche, les lobules de la tumeur ont un volume plus considérable. Et celle-ci gagne en profondeur, atteignant les plans sous-jacents : cartilage, os (Kaposi, Cuperus, Ni-

colle et Conseil). Comme obstacle à l'expansion de la tumeur on a signalé l'atrophie et la sclérose du derme (Trisca-Petre).

L'absence de métastases est la règle. Kaposi rapporte bien l'observation d'une malade morte de cancer péritonéal; mais la nature imprécise de la tumeur primitive ne permet pas de tirer de conclusion.

Pathogénie

Dès les premiers travaux qu'occasionna l'individualisation du xeroderma pigmentosum, Kaposi soupçonna un rapport entre l'affection cutanée et le développement ultérieur des tumeurs.

Le fait que les surfaces découvertes étaient le siège de ces tumeurs fit incriminer très tôt la lumière. Löw voulut élucider expérimentalement cette influence; chez un enfant de trois ans et demi atteint de xeroderma pigmentosum, il fit des irradiations avec le Finsen et remarqua son extrême sensibilité à la lumière; sous cette influence, il se produirait de la pigmentation du dos, mais point des lésions de dégénérescence. Il en conclut que le xeroderma pigmentosum résultait d'une absence congénitale des forces de résistance à l'action des rayons lumineux. Hahn et Weik reprirent ces expériences et arrivèrent au même résultat; la peau du malade réagit plus vivement qu'une peau saine; la réaction est d'autant moins vive que les surfaces irradiées sont plus riches en pigment; celui-ci joue un rôle de défense à l'égard des rayons de faible longueur d'onde.

Si donc les rayons actifs sont d'une activité remarquable,

les rayons X, dont la longueur d'onde est beaucoup plus courte, devront l'être bien davantage. Les radiologues qui usent des rayons X depuis longtemps présentent des lésions comparables pour Dubreuilh, à celles de la kératose sénile. Une action plus énergique détermine de leur part un érythème aigu sur une peau normale. Scherber les appliqua pendant dix minutes sur la peau du dos d'un petit malade, il en résulta d'abord de la rougeur, le second jour de la vésiculation, puis de la pigmentation. Rouvière obtint des résultats tout différents en les appliquant sur la figure d'un malade puisque les taches pigmentaires qui existaient auparavant pâlirent.

De ces remarques cliniques et expérimentales, il ressort que les téguments atteints de xeroderma pigmentosum sont particulièrement sensibles à la lumière. Plus courte est la longueur d'onde des rayons, plus grande est leur action dont la durée prolongée après avoir produit érythème et vésicules, aboutit à de la pigmentation.

Certains auteurs avaient incriminé les microbes à l'origine du xeroderma pigmentosum (Funk, Greef, Brigidi et Marcacci, Sabrazès). Les recherches expérimentales ne sont par venues confirmer ces présomptions; Ch. Nicolle (1919-1920) rapporte deux vaines tentatives d'inoculation chez le magot d'Algérie.

Il reste donc à déterminer la cause de cette fragilité particulière du revêtement cutané. Dans les cas qui nous occu-

pent, les tumeurs épithéliales surviennent chez de très jeunes individus; et leur évolution aiguë en de multiples foyers en même temps est remarquable. L'aspect clinique habituel du cancer de la peau est tout différent; il atteint les individus âgés; ses localisations, presque toujours les mêmes, sont très peu nombreuses et son évolution un peu moins rapide.

D'autre part, l'attention est attirée sur la présence fréquente de nævi pigmentaires au cours de cette affection (Besnier); et en lésions se rencontrent souvent chez les malades prédisposés au développement des tumeurs malignes (Elsenberg). Cet auteur remarque que l'infiltration cellulaire de la première période présente lors de sa résorption deux phénomènes différents : ou bien elle entraîne l'atrophie du derme et l'apparition des taches blanches ou bien au contraire en d'autres endroits elle prolifère et constitue épithéliomes et sarcomes. Il y aurait donc analogie avec la sénilité précoce de la peau (Kaposi, Arnozan, A. Lesser).

Les tumeurs se localisent, avans-nous vu, aux parties découvertes des téguments; il en est de même chez l'homme sain dont la peau a été pendant de longues années exposée à l'air (paysan, marin). On doit remarquer avec Arnozan que toutes les fois que la peau subit une dénutrition plus ou moins prononcée, soit par maladie, soit par involution sénile, c'est en ces points qu'elle présente au plus haut degré des altérations pigmentaires et plus tard des tumeurs.

Certains auteurs même se sont demandés si l'épithé-

lioma développé au cours de la dermatose de Kaposi ne dépendrait pas de la catégorie si nombreuse des carcinomes épithéliaux, variété congénitale. En 1908, Darier a écrit que les tumeurs du xeroderma pigmentosum sont des épithéliomas de types divers que rien dans leur structure ne différencie des épithéliomas des vieillards.

De ce point de vue, l'on voit combien est fragile la barrière élevée entre le xeroderma pigmentosum vrai et la forme tardive par Audry, en particulier, et Rouvière. Il est vrai que pour ce dernier, « on attribue une signification fort exagérée à la complication épithélioma qui, en réalité, et conformément à la tradition initiale, doit être considérée comme très contingente et entièrement secondaire ». Gaucher et Milian ne partagent pas cette opinion. Louste, Caillau, Ducosatioux et Lotte admettent, étudiant une forme particulière de xeroderma, débutant dans la deuxième enfance et à évolution lente, l'existence du xeroderma pigmentosum tardif. En cela, ils se rangent à l'avis de Gougerot, qui a groupé toute une série d'états morbides, reliés entre eux par des transitions insensibles, allant de l'enfance à la vieillesse et dont les xeroderma pigmentosum, les lucites des adultes (carcinome des gens de mer, de Unna; kératose des campagnards, de Dubreuilh) et les lucites des vieillards (kératoses séniles) sont les trois échelons les plus connus ».

Pour les auteurs, l'influence de la lumière solaire agissant sur un terrain prédisposé est indiscutable dans l'appari-

tion de cette affection : son début par un coup de soleil, son apparition au printemps, sa localisation aux régions les plus insolées. Son atténuation en hiver, l'attestent. Les recherches d'Holweck (1921) montrant qu'il n'y a pas de lacune entre les ondes des rayons et celles de la lumière solaire confirment scientifiquement la conception de Gougerot : « les lésions sont créées par la lumière et surtout par les parties radio-actives de la lumière ».

Quant à la prédisposition du terrain sur lequel viennent évoluer les tumeurs, elle est souvent d'ordre familial. « Cette fragilité de la peau des xeroderma pigmentosum, dit Gougerot, est comparable aux autres fragilités tissulaires, fragilités musculaires des myopathes, fragilités glandulaires des pluriglandulaires de H. Claude et Gougerot, etc... telle est encore la fragilité d'un viscère, d'un rein, par exemple, expliquant l'apparition chez l'enfant d'une néphrite scléreuse atrophique qu'on ne voit guère que chez les vieillards, la sénilité précoce du rein réalise chez l'enfant, ce que donne chez l'individu normalement résistant, une longue suite d'irritations répétées ».

Ainsi se trouve constitué ce terrain radiosensible par un « mélange de sénescence et de terrain nævique ». Quant à la cause même qui réalise ce terrain elle est complètement inconnue. Des substances photodynamiques ont été incriminées : hématorporphyrine (Haussmann) ou comparables à

l'éosinate de sodium, à la fluorescéine (Prime, Jodlbauer et Busch). Forster admet l'hypothèse d'une auto-intoxication intra-utérine. Mais depuis l'observation de Couillaud (1898) l'attention s'est portée de nouveau vers la syphilis (Gougerot, Junès...).

Traitement de l'Epithélioma greffé sur le Xeroderma pigmentorum

L'absence d'une thérapeutique spécifique de l'épithélioma a entraîné dans le traitement de ses greffes sur le xeroderma pigmentosum l'emploi de moyens nombreux et variés, soit qu'ils fussent destinés à agir sur l'épithélioma seul, soit que leur action dût s'étendre à la dermatose de Kaposi elle-même.

Tour à tour ou simultanément, on eut recours aux caustiques les plus divers, aux cautérisations du thermo ou du galvano-cautère ou même à la congélation. Les cautérisations par les agents chimiques ou physiques étaient essentiellement destinées à agir sur les ulcérations superficielles. A la période pré-épithéliomateuse, les tumeurs présentent souvent cette particularité de disparaître d'elles-mêmes, pour être remplacées bientôt, il est vrai, par de nouvelles. De sorte que le traitement chirurgical n'est lui-même qu'un palliatif; son emploi radical est souvent arrêté par la multiplicité des lésions et les grands délabrements qu'entraînerait une intervention complète.

Les tumeurs superficielles, pédiculées sont facilement en-

levées à la curette. Les autres nécessitent l'extirpation aussi large que possible pour écarter, autant que faire se peut, les récidives. S'il est fait en même temps une autoplastie, la cicatrisation de la plaie en est hâtée.

Puis lorsque les radiations ont été employées dans le traitement général du cancer, de nombreux auteurs n'ont pas manqué d'utiliser radiothérapie et radiumthérapie dans ce cas particulier d'épithélioma évoluant sur un xeroderma pigmentosum. Les résultats obtenus par l'emploi de ces deux méthodes ont été satisfaisants.

Cette énumération des divers traitements les présente presque dans leur ordre d'apparition en clinique. Au début caustiques et bistouri furent utilisés simultanément; les premiers furent tôt abandonnés; puis au traitement chirurgical a succédé le traitement par les radiations.

Nous distinguons donc, dans l'étude de ces traitements trois chapitres :

1° Traitement par les cautérisations :

a) chimiques;

b) physiques.

2° Traitement chirurgical.

3° Traitement par les radiations :

a) radiothérapie;

b) radiumthérapie.

Avant d'aborder l'étude de ces trois chapitres, il convient

d'envisager les brèves tentatives de traitement par les injections de bacilles,

- par la lumière rouge;
- par les sels de mercure;
- par le novarsénobenzol;
- par l'opothérapie.

Traitement par les injections de bacilles.

Certains auteurs (Funck, Greef, Brigidi et Marcacci) ont cru voir dans le xeroderma pigmentosum une affection d'origine parasitaire; des granulations qui avaient l'apparence de micrococci ont été mises en cause.

Devant l'hypothèse microbienne Rotch (1898) fit le traitement suivant :

Chez deux sœurs âgées de six et sept ans, chez qui le xeroderma avait débuté respectivement à cinq mois et à trois mois, Rotch fit des injections sous-cutanées d'un mélange de toxines du streptocoque érysipélateux et du bacillus prodigiosus à la dose quotidienne de un quart de goutte, en augmentant progressivement. A partir d'une goutte par jour, l'aînée présenta de la fièvre, de la céphalée, des vomissements et de la photophobie. La dose de treize gouttes par jour fut atteinte; les tumeurs diminuèrent de volume, puis disparurent de la face, du cou, du dos des mains. La simple suspension du traitement pendant deux jours amena une rechute

rapide. Repris et conduit jusqu'à dix-huit gouttes, ce traitement fut inefficace.

Cette disparition des tumeurs qui ne fut que temporaire, peut n'être que la coïncidence d'une évolution vers la guérison naturelle que l'on rencontre quelquefois au début de la phase épithéliomateuse. A moins que les injections de toxines aient simplement agi comme une thérapeutique de choc.

Rotch fit le même traitement chez la cadette sans résultat aucun.

Traitement par la lumière rouge.

Rotch soumit pendant cinq semaines cette même fillette à la lumière rouge. Il obtint une simple diminution du volume des épithéliomas siégeant aux angles des yeux. Il ne s'ensuivit aucune amélioration générale.

Traitement par les sels de mercure.

Nous ne ferons que mentionner le premier emploi de ces sels (puisque dans ce cas la nature des tumeurs ne fut pas indiquée) par Couillaud (1898), qui obtint d'excellents résultats par les injections intra-musculaires de calomel. Ce n'est que tardivement qu'il eut des imitateurs.

Nicolle et Conseil (1919-1920) guérèrent chez un homme de vingt ans une petite ulcération au niveau de la pommette droite par un traitement mercuriel d'un mois. Peu de temps après survinrent une récurrence et de nouvelles ulcérations; con-

tre lesquelles la reprise, faite plusieurs fois, du traitement mercuriel resta sans succès.

A. Cuénod et Penel (1919-1920) ont rencontré une jeune fille de vingt-cinq ans au début de la période épithéliomateuse. Elle avait été soumise au traitement mercuriel qui s'était montré totalement inefficace; l'état général devint rapidement assez mauvais pour la conduire à la cachexie.

Novarsénobenzol.

Le Docteur Jamin (1924) a employé ce traitement chez une fillette de dix ans; l'affection avait débuté à trois ans. Elle reçut d'abord des injections de novarsénobenzol intra-veineux pour syphilis ulcéreuse. La malade présentait un gros épithélioma du nez. Pas d'adénopathie cervicale. Examen du sang négatif.

Ces traitements mercuriels et arsénicaux ont été mis en œuvre à l'instigation des travaux et des idées de Junès sur les relations soupçonnées entre le xeroderma pigmentosum et la syphilis. Leurs résultats n'ont été satisfaisants ni pour l'épithélioma ni pour le xeroderma pigmentosum.

Traitement opothérapique.

L'opothérapie a été tentée en certains cas.

Rappelons que Abraham (1896) chez une femme atteinte de xeroderma pigmentosum sans épithélioma, il est vrai, employa l'opothérapie thyroïdienne sans aucun succès.

Pringle (1897) soumit également à l'opothérapie thyroïdienne une fille de trois ans. Cinq ans après, l'enfant présentait, malgré tout, un épithélioma de la racine du nez.

Jamin (1922) soumit, avec le Docteur Cuénod une jeune Arabe à l'absorption de quantités progressivement croissantes de glandes surrénales fraîches de mouton prélevées à l'abattoir. Ce traitement poursuivi pendant plus de trois ans ne sembla amener aucune amélioration ni empêcher l'éclosion de la période épithéliomateuse qui se produisit un an après quoique l'enfant fut soumise à l'application d'un glycérolé et d'une poudre quinquies afin d'atténuer l'action des rayons solaires.

Traitement par la cautérisation

A) CAUTÉRISATIONS CHIMIQUES

Il n'est pas de caustique chimique, semble-t-il, qui n'ait été utilisé à un moment donné contre la tumeur du xeroderma pigmentosum. Avant d'apprécier leurs effets, énumérons les plus employés.

Potasse iodée (Arnozan), acide arsénieux suivant la méthode de Czerny (Herxheimer et Hildebraudt), acide chlorhydrique en pommade à 1 % puis à 10 % (Unna), acide chrysophanique (Brigidi-Marcacci), acide salicylique (Anderson), ammonio-chlorure de mercure (Pringle), résorcine en pommade (Unna, Bayard, Quinquaud, Rouvière) ou en solution dans de l'éther ou de l'alcool (Greef), pyrogallol (Unna), bains de créoline (Abraham), ambre brûlé (Barendt), pâte de zinc (Greef), lotion de sublimé au millième, emplâtre ou pommades mercurielles (Vidal, Brocq, Zeferino Falcao), applications de bleu de méthylène (Du Castel), acide nitrique fort (Brown-Hunter), solution glycinée de quinine (Per), préparation ichtyolées (Trisca-Petre).

Bien souvent les renseignements précis font défaut sur le caustique employé, sur le mode d'emploi ainsi que sur les

résultats surtout éloignés tant pour la tumeur que pour l'affection cutanée.

Les premières observations de Kaposi, si elles indiquent souvent la destruction de l'épithélioma ne donnent guère de détails sur le procédé utilisé. Cependant en 1882, Kaposi publie un cas (son septième) remarquable. De multiples carcinomes apparus depuis cinq ans, chez un jeune homme de dix-sept ans. Plusieurs cautérisations ignées sans résultat. L'emploi d'un traitement mercuriel, par application locale d'emplâtre mercuriel amena la guérison en vingt-sept jours. Un an et demi après, apparurent de nouveaux boutons cancéreux ; détruits au moyen de la cuiller coupante, du crayon de potasse, de la pierre infernale, de la pommade à l'acide pyrogallique, etc... chaque fois il s'en produisait de nouveaux, aux endroits les plus divers. Finalement le malade, très affaibli à la suite d'une variole, fut perdu de vue.

L'action heureuse mais toute passagère du traitement mercuriel n'est pas sans analogie avec le résultat obtenu par Nicolle et Conseil. Et malgré tous les caustiques, la production des épithéliomas était incessante.

Arnozan (1888). Garçon de treize ans dont l'affection s'est développée au niveau de surfaces vésiquées. Les manifestations épithéliomateuses ont été détruites par des pommades à base de potasse iodée. Il n'est pas possible, dit Arnozan, de confectionner la liste de tous les traitements subis par le malade. « La mémoire de la mère n'y a pas suffi » ; les

pommades soufrées et mercurielles, les préparations iodurées et arsénicales et jusqu'aux remèdes de bonnes femmes ont été essayées. L'usage continu de l'iodure de potassium aurait paru améliorer le mal et encore dans une faible mesure et d'une façon passagère. Amélioration momentanée; un an après les tumeurs ont repris leur développement.

Brigidi et Marcacci (1888) chez une fille de huit ans, obtiennent une amélioration temporaire en utilisant comme caustique l'acide chrysophanique.

Pringle (1889) rapporte le cas d'une fillette de huit ans. L'affection débuta à deux ans. Il s'agissait de deux tumeurs verruqueuses de la grosseur d'une moitié de petit pois. L'examen histologique décelait les lésions de l'épithélioma commençant. Elles furent traitées par l'application de glycérine-gélatine molle contenant de l'ammonio-chlorure de mercure à 5 puis à 10 %. Il en résulta une notable amélioration. Mais les suites lointaines sont inconnues.

Quinquaud (1889) appliqua sans succès appréciable tant au point de vue de la tumeur que du xeroderma lui-même la pommade à la résorcine préconisée par Urmæ.

Anderson (1889) chez un garçon de neuf ans présentant des épithéliomas depuis un an, utilisa l'acide salicylique en applications externes. Les nodules des joues ne s'agrandirent pas; quelques-uns même disparurent sous l'influence, peut-on penser, des emplâtres. La durée de ce résultat n'est pas connue.

Brown-Hunter (1889) présente le cas d'un homme de dix-sept ans. L'épithélioma a débuté à quinze ans, par une ulcération de la joue droite cautérisée à l'acide nitrique fort, puis traitée avec de l'iodoforme et de l'acide borique en poudre. La tumeur guérit complètement en laissant une cicatrice pigmentée de noir au centre.

Greef (1899) traite les épithéliomas de deux frères; la pâte de zinc, non plus que la solution dans l'éther-alcool, n'empêcha l'évolution tant de l'épithélioma que du xeroderma pigmentosum. L'un d'eux mourut d'ailleurs de sénilité précoce à douze ans.

Hutchins (1894) ne put empêcher l'évolution fatale. Chez un homme de trente-quatre ans, était apparue douze ans avant une tumeur verruqueuse siégeant au bord inférieur de la mâchoire. Détruite par des caustiques, elle récidive deux fois; puis il s'établit une cicatrice définitive. D'autres tumeurs sont également détruites par des caustiques. Après ablation et récidive d'une tumeur du tragus, la mort vient par cachexie.

Zeferino Falcao (1894) emploie chez un garçon de deux ans et demi un traitement à la fois interne (solution de chlorate de potasse et huile de foie de morue) et externe : pommade au précipité blanc de mercure. Devant l'insuffisance du traitement, il fallut recourir à l'ablation d'un cancroïde fongueux de la joue gauche; d'autres épithéliomas siégeaient à la tempe droite et à cette joue gauche.

Rouvière (1910) rapporte l'observation d'une fillette de cinq ans dont les tumeurs verruqueuses furent traitées par application de pommade à la résorcine, sans résultat.

Le même auteur présente une autre observation. Femme de vingt-cinq ans. Les tumeurs furent d'abord cautérisées au nitrate d'argent, puis par applications de caustiques divers, un traitement général constitué par l'huile de foie de morue, la liqueur de Fowler et une saison à Barèges « n'amenèrent pas d'amélioration bien nette ».

Montpellier (1919-1920) chez un garçon de treize ans employa avec un insuccès total des topiques généraux divers. Des résultats différents suivirent l'application de la radiothérapie comme nous le verrons ultérieurement.

Trisca-Petre (1923) publie deux cas avec grosses tumeurs (du volume d'une orange dans un cas, du poing dans l'autre), traitées localement par des préparations ichtyolées. Aucune amélioration, tant locale que générale, n'est mentionnée.

Per (1926) rapporte le cas d'un enfant israélite de dix ans, présentant des formations épithéliales à la figure, au niveau de la joue gauche, du sourcil gauche. A gauche, ganglions cervicaux et pré-auriculaires. L'emploi d'une solution de quinine à 10 % n'a produit aucun résultat.

L'emploi de ces caustiques n'a produit, dans la plupart des cas, aucune amélioration. Si bien souvent les épithéliomas traités ont disparu, ce ne fut que d'une façon toute tem-

poraire, ainsi que le montre le cas typique de Kaposi traité par des emplâtres mercuriels. Il a fallu à plusieurs reprises suppléer à cette thérapeutique défailante par l'intervention chirurgicale (Hutchins, Zeferino Falcao) ou par la radiothérapie (Montpellier). La disparition des épithéliomas cautérisés n'empêchait pas l'apparition de nouveaux épithéliomas. L'affection parfois après un temps d'arrêt, poursuivait sa marche progressive. Ce traitement n'a aucune influence sur le xeroderma lui-même.

Si donc les résultats immédiats sont médiocres, les résultats lointains sont absolument nuls.

B) CAUTÉRISATIONS PHYSIQUES

On a également employé comme agents de cautérisation : le fer rouge, thermocautère, galvanocautère et la neige carbonique. Ces procédés ont été utilisés, soit seuls, soit le plus souvent en même temps que les moyens chimiques ou comme dernier temps de l'extirpation chirurgicale.

Schütte (1894) chez une fille de quatorze ans, après avoir enlevé plusieurs épithéliomas, détruisit au galvanocautère un nouveau néoplasme apparu sur la paupière supérieure droite.

Perrin (1896) employa également le fer rouge chez une fille de six ans pour détruire des épithéliomas verruqueux. La malade mourut de cachexie à onze ans.

Louste, Cailliau... (1927) rapportent le cas d'une femme

de cinquante-cinq ans, d'origine israélite, dont un gros épithélioma siégeant sur le nez fut brûlé au thermocautère. Quelques mois après, il y eut récurrence.

Durand et Emery (1914) virent une fille de vingt-deux ans dont la tumeur avait débuté six ans auparavant par une petite nodosité du volume d'un pois, sur le dos du nez. Malgré de multiples cautérisations, la lésion a progressé régulièrement, envahi le nez jusqu'à la pointe en détruisant les cartilages. Les ganglions sous-maxillaires sont surtout développés à droite.

En 1907, fut employé pour la première fois, le traitement par la congélation. Löw l'essaya sur des productions épithéliales apparues chez un garçon d'un an. Il y avait été engagé par la ressemblance du processus morbide avec certaines lésions occasionnées par les rayons X. Le résultat fut nul.

Lomholt (1918), par contre, observa les bons effets obtenus par le traitement à la neige carbonique.

Employées seules, ces cautérisations par les agents physiques donnent des résultats aussi peu favorables que les agents chimiques. Le cas de Lomholt, qui est isolé, n'est pas probant : il reste à connaître l'étendue et la durée de l'amélioration produite.

Au cours du traitement chirurgical, nous allons voir ces cautérisations utilisées comme adjuvants de l'intervention. Avec ce procédé, elles partageront, si faiblement soit-il, les bons résultats ou les améliorations produites.

Traitement chirurgical

Devant l'insuccès des caustiques, si divers pourtant, leur inefficacité complète ou leur action de trop peu de durée, les auteurs en vinrent rapidement à donner leurs préférences au traitement chirurgical. Nous allons rappeler rapidement les observations les plus caractéristiques.

Rüder (1880). Garçon de neuf ans, présente à la face de petites verrues. Une tumeur siégeant sur la lèvre inférieure est extirpée. Il y eut récurrence huit mois après.

Vidal (1883). Fille de onze ans. A neuf ans, s'est développé un épithélioma fongueux; la large tumeur a été extirpée, sans récurrence.

Kaposi (1883), dans sa troisième observation, publiée par Geber, rapporte le cas d'une fille de huit ans; de nombreux boutons de sarco-carcinomes furent extirpés, qui récidivèrent néanmoins; la récurrence se fit sur la cicatrice.

Dubois-Havenith (1885). Homme de quarante-deux ans. Apparition des tumeurs à dix ans. Sur la face et les bras de petites tumeurs qui, après ablation et cautérisation, récidivèrent promptement. Une tumeur cancéreuse de la lèvre inférieure extirpée récidiva également.

Piéchaud (1890). Garçon de deux ans et demi. Une tumeur du canthus externe de l'œil droit; la tumeur du nez fut enlevée et la plaie suturée. Après ablation de la première, il reste une vaste place arrondie empiétant sur la moitié droite de la paupière supérieure; il y fut remédié par autoplastie d'un lambeau temporal.

Elsenberg (1896). Fille de quinze ans. A quatre ans une tumeur pédiculée fut enlevée par ligature. Pas d'engorgement ganglionnaire, lors de l'ablation, à douze ans, de sept grosses tumeurs de la face, sarco-carcinomateuses. Après ablation et cautérisation la cicatrisation suivit rapidement. Quelques mois après, les néoplasmes réapparurent et la malade mourut de cachexie à seize ans.

Anderson (1890) dans l'observation déjà citée (voir traitement par les cautérisations chimiques) fit l'ablation d'un petit nodule épithéliomateux à l'angle interne de l'œil gauche; il y eut récurrence; et son extension nécessita l'énucléation. Les tumeurs des joues furent traitées par les caustiques.

Du Castel (1894) présente un garçon de treize ans et demi. Au niveau de la lèvre supérieure, une encoche, trace de l'ancien épithélioma excisé six mois avant. Pas de récurrence à ce niveau. Mais à gauche, une petite tumeur de la surface d'un pois et à la paupière inférieure droite, une tumeur épithéliomateuse sur son bord libre. Plus d'un an après, la tumeur épithéliale a nécessité l'exérèse et l'intervention a été suivie de récurrence.

Kaposi (1898). Fille de vingt-six ans. Carcinose de la région zygomatique gauche; début vers quatorze ans. Au début, un carcinome de l'aile gauche du nez a été détruit. Puis en 1896, un périthéliome du bord inférieur de la paupière gauche a été extirpé. Le dernier carcinome apparu s'étend jusqu'à l'os. Cachexie et mort.

Rotch (1899). Deux sœurs déjà vues (traitement par les injections de toxines). L'aînée a subi huit fois des curettages suivis de greffes, mais il y eut récurrence dans les cicatrices.

Mendès da Costa (1899). Homme de vingt et un ans, présentant des tumeurs verruqueuses. L'une d'elles, pédiculée, siégeant sur le globe oculaire fut enlevée à la curette; l'énucléation fut nécessitée par la persistance des douleurs de la face et de la tête. A la joue, une tumeur en chou-fleur saignant facilement; tuméfaction des ganglions sous-maxillaires. Etat général assez bon.

Kaposi (1900). Homme de dix-sept ans. Sur les paupières, le nez, les lèvres, petites tumeurs inégales semblables à des papillomes, de volume variable, les unes mamelonnées à granulations rouges; les autres exulcérées et en outre, des cancroïdes aplatis, lisses ou exulcérés. A la face dorsale de l'annulaire droit un cancroïde du volume d'un haricot. Une tumeur fusiforme de la face dorsale de la langue nécessita l'excision.

Du Castel (1902). Homme de dix-neuf ans, présente à la face un nombre considérable de petites néoplasies mali-

gnes. Une grosse tumeur a déjà été enlevée au niveau de l'extrémité externe du sourcil droit.

Dufour (1901). Enfant de huit ans. Apparition à la face de tumeurs épithéliales nombreuses, de volume, de forme et de consistance variables. Les régions orbitaires sont complètement recouvertes par deux tumeurs en champignon, ulcérées, laissant sourdre un liquide jaunâtre fétide. La tumeur de la paupière inférieure gauche s'étendait jusqu'à la région temporale. Pas d'engorgement ganglionnaire. Etat général satisfaisant. L'excision suivie de curettage et de cautérisation est elle-même rapidement suivie de récurrence et l'enfant succombe au bout de quelques jours.

Kreibich (1902) rapporte trois cas de xeroderma pigmentosum; dans l'un, on enleva quinze à vingt tumeurs du visage et de la langue à la curette.

Monthus (1902). Fille de treize ans. Tumeur de la paupière et de la cornée. Ablation. Suites opératoires bonnes. Au bout de quelque temps, la cornée ne présente plus qu'un léger trouble au niveau du point où se trouvait la prolifération épithéliale. De nombreux petits épithéliomas disséminés sur le visage, particulièrement à la tête du sourcil droit et à la paupière inférieure.

Rouvière (1910) publie l'observation d'une malade âgée de vingt et un ans, malgré la radiothérapie, les lésions progressent, l'extirpation des tissus malades est effectuée; un mois après il est nécessaire de procéder à l'ablation de l'aile

du nez et d'une partie de la face latérale droite de cet organe. Etat général satisfaisant.

Schonnefeld (1912) procède à l'ablation de tumeurs de la face et des mains; l'examen microscopique montra un carcinome angiomateux. Le malade était âgé de vingt-six ans.

Nicolas, Massia (1914). Le traitement radiothérapique ayant été négligé par la malade, âgée de vingt-six ans; il fallut procéder à l'ablation chirurgicale de l'aile du nez, suivie d'une greffe prise sur la peau de l'avant-bras. Néanmoins, le processus épithéliomateux continua sa progression. Ce cas est examiné en détail au chapitre du traitement par la radiothérapie.

Montpellier (1918-1919). Enfant de treize ans. A six ans, première tumeur, dure, cornée, extirpée, sans récurrence. A sept ans, néoplasies au niveau du cou. L'intervention chirurgicale est remplacée par la radiothérapie.

Nicolle et Conseil (1919-1920). Le malade vu précédemment (voir traitement par les sels de mercure) ne présentant plus d'amélioration, est porteur à la face de vastes ulcérations et d'une tumeur épithéliale du nez. Une fièvre élevée est attribuée à la suppuration et les deux ulcérations de la face sont curettées; l'os malaire apparaît complètement rongé. A la suite de cette intervention, la fièvre a baissé et l'état général s'est complètement relevé. L'ulcération malaire semble tendre à la régression, tandis que s'accroît la lésion la-

biale. Le malade meurt quelques semaines plus tard de cachexie.

D'une façon général la non-récidive dans un temps très court des tumeurs se présente, avec cette thérapeutique, comme une exception. Encore ne la rencontre-t-on que dans les cas où la lésion est très limitée, à son début et d'évolution lente. Même si l'on admet dans cette catégorie le cas de Vidal, bien que la jeune malade ait été rapidement perdue de vue. — Le cas de Monthus est plus favorable puisque la base d'implantation de la tumeur sur la cornée n'est plus marquée, quelque temps après l'exérèse, que par un léger trouble dû à un reliquat de prolifération épithéliale. Ce trouble, a-t-il disparu complètement les années suivantes ou bien est-il devenu le point de départ de nouvelles tumeurs ? Il est bien regrettable, mais compréhensible, que l'on n'en sache rien : rares sont les malades qui gardent des rapports suivis avec leur médecin ; ils le sont ici encore plus, où le découragement ne tarde pas à grandir. — Enfin, le cas le plus favorable est celui de Montpellier : un an après l'exérèse, il n'y avait pas de récurrence.

Il est arrivé que pour combler les vastes pertes de substance qu'entraînait l'étendue de l'intervention nécessaire, les auteurs aient eu recours à des greffes. Un point tout particulier attire alors l'attention : en quoi l'épithélioma et le xeroderma pigmentosum les modifiaient-ils ?

Rotch (1898) parmi différents essais thérapeutiques, pra-

tiqua chez l'ainée de ses malades, huit fois le curettage suivi de greffes. Les récides eurent lieu, mais dans les cicatrices, précise l'auteur. La greffe elle-même fut donc intacte.

De même, dans l'observation de Piéchaud (1890), l'autoplastie semble avoir donné de bons résultats puisque, un mois après, l'enfant, complètement guéri sous le rapport des tumeurs, quittait l'hôpital.

Tels sont du moins les résultats immédiats des greffes. Les résultats lointains sont, pour ces observations, malheureusement inconnus.

L'observation de Nicolas, Massia, Gâté et Pillon (1914) nous fournit sous ce rapport de précieux renseignements. Il s'agit d'une femme de vingt-six ans. L'épithélioma de l'aile du nez est apparu à quatorze ans. A vingt ans, l'indocilité de la malade fit obstacle au traitement radiothérapique et l'on dut faire l'ablation chirurgicale de la lésion; elle fut suivie d'une greffe provenant de la peau de l'avant-bras. Les lésions typiques du xeroderma pigmentosum « taches fauves de diamètre variable étaient localisées presque uniquement à la face et aux mains », les avant-bras et les bras étaient donc indemnes. A vingt-six ans — six ans après cette opération — elle présentait toujours des lésions du xeroderma pigmentosum avec la même localisation sauf une exception mais tout à fait remarquable. « Un seul point de la face, rapportent les auteurs, se présente sans aucune lésion, c'est le point correspondant au lambeau cutané greffé sur l'aile du nez ». La longue pé-

riode écoulée depuis l'intervention permet de considérer comme définitive cette absence de récidence épithéliomateuse. Une autre conclusion s'impose devant ce fait : le xeroderma pigmentosum n'a pas trouvé dans ce nouveau tégument provenant d'une région intacte, d'altération qui put favoriser son évolution.

La présence de ganglions concomittants avec tumeurs, n'est pas fréquemment signalée. Elsenberg, Dufour indiquent leur absence. Mendès da Costa, pour une tumeur de la joue, note au contraire la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires.

Dans l'observation de Nicolas et Massia rappelée précédemment, alors que les tumeurs siègent au dos du nez, à l'angle interne de l'œil gauche et au niveau de l'aile gauche du nez, l'on trouve des ganglions sous-maxillaires bi-latéraux de volume moyen, un peu durs, non douloureux. Si l'on s'en rapporte au dire de la malade, ils existeraient de longue date.

Parmi les nombreux cas où le traitement chirurgical de l'épithélioma a été fait, nous n'avons trouvé nulle part une tentative quelconque à l'égard des ganglions.

Traitement par les radiations

I. — RADIOTHÉRAPIE

L'insuffisance notoire des précédents traitements et la notion de terrain radiosensible dans la dermatose de Kaposi ont amené les différents auteurs à rechercher la valeur d'une thérapeutique par les radiations. Vers la même époque, radiumthérapie et radiothérapie furent employées; cette dernière, d'un emploi moins coûteux, eut longtemps toute la faveur. Voyons quels en furent les résultats. Nous n'avons pas rencontré de cas où ait été utilisée la radiothérapie pénétrante. Chaque fois, donc, qu'il sera question de radiothérapie, seule la radiothérapie simple sera en cause.

Pour la première fois, la radiothérapie fut utilisée (1903) par Jamieson en Amérique, et Allen en Angleterre; ces deux auteurs présentèrent des cas de guérison.

Le premier présentait une malade guérie de l'épithélioma après onze applications de rayons X, notons qu'il y eut une dermatite consécutive.

Presque en même temps, Allen observait les bons résultats de ce traitement chez un garçon de seize ans, qui présentait, depuis trois ans, des épithéliomas : deux nodules

cancéreux qui avaient envahi le nez et la joue furent détruits et l'œil ainsi préservé.

Perrin et Dupeyrac (1905) traitèrent de même par vingt séances de radiothérapie, un épithélioma et des saillies verruqueuses chez un enfant de quatre ans et demi. L'épithélioma ulcéré du sillon labio-mentonnier avec adénite sous-maxillaire et une saillie verruqueuse de la lèvre inférieure disparurent. Néanmoins l'affection générale continua son évolution vers la cachexie et l'enfant mourut à onze ans. Cette longue rémission, chez un enfant, près de sept années, doit être rapportée à la radiothérapie.

Fawcett (1905) vit rétrocéder, par ce traitement, chez une fille de seize ans, une tumeur nasale, vraisemblablement épithéliale par son aspect clinique.

Nicolas et Favre (1906). Femme de soixante et onze ans. Début de la tumeur épithéliale remontant deux ans avant. Ablation chirurgicale, puis radiothérapie sur la cicatrice et sur les néoformation de la face. L'influence curative du traitement radiothérapique fut incontestable à l'égard des tumeurs; mais l'érythème et les taches pigmentaires persistèrent.

Balzer et Merle (1906). Femme de vingt et un ans. Depuis dix-huit mois, elle présente des épithéliomas. La radiothérapie sur les tumeurs de la face fut conduite ainsi :

Rayons n° 5 : 3 séances pour chacune.

tumeur de la joue droite à raison de 5 unités H, puis 2 fois 5 H

tumeurs de la joue gauche, 5 H. puis 3 H, puis 2 H.

tumeurs du nez, 2 fois 5 H, puis 4 H.

les tumeurs furent réduites de moitié après dessiccation et affaïssement des tissus qui les constituaient. L'examen histologique (Rubens Duval) donnait comme point de départ de cet épithélioma tubulé, la couche basale du corps muqueux de Malpighi sur quoi les rayons X ont une action élective (Audry, Dalous et Lasserre, cité par Brocq dans *Traité de Dermatologie*).

Un cas de Audry (1907) se résume ainsi. Homme de vingt-quatre ans, présentant un épithélioma de la lèvre inférieure. Début : trois ou quatre ans avant. Devenu inopérable. Adénopathie sus-hyoidienne et sous-maxillaire double considérable. Les résultats de la radiothérapie furent les suivants : « Deux mois après, l'épithélioma a notablement diminué sous l'influence du traitement; les adénites sous-maxillaires sont un peu moins volumineuses et plus mobiles. Elles paraissent encore difficilement opérables ».

Rouvière (1909) rapporte un cas curieux par les résultats différents obtenus à intervalle chez une même malade. Femme de vingt et un ans. L'épithélioma débuta à quatorze ans. Les lésions, ce sont des ulcérations du nez, une tumeur à la base de la paupière inférieure droite. Il suffit d'une douzaine de séances de 5 à 7 H chacune pour faire disparaître les petites saillies épithéliomateuses et amener la cicatrisa-

tion des ulcérations qui se trouvaient sur le nez et à la lèvre supérieure. Ayant quitté l'hôpital, la malade y revint trois mois et demi après : à l'extrémité interne du sourcil droit, elle présente alors une petite saillie épithéliomateuse ; traitée aussitôt par la radiothérapie, deux séances à douze jours d'intervalle suffirent pour la détruire. D'autres saillies verruqueuses apparaissent à droite au niveau de la portion inféro-interne de la paupière inférieure. Deux séances de radiothérapie amènent leur disparition. Mais cinq mois après, apparaît sur l'aile droite du nez au niveau d'une tache cicatricielle une ulcération qui creuse en profondeur, malgré la radiothérapie et aboutit à une perforation. Malgré l'extirpation des tissus malades, il n'y eut pas d'amélioration de l'état local. « La radiothérapie semble impuissante, dit l'auteur, à arrêter l'évolution de cet épithélioma qui continue à s'étendre ». L'on dut pratiquer l'exérèse complète de l'aile du nez et d'une portion de la face latérale droite de cet organe. Néanmoins, l'état général demeure toujours satisfaisant.

Montpellier (1918-1919) rapporte le cas d'un garçon de treize ans chez qui, les premières tumeurs apparurent à six ans. Une seule séance de 8 H (rayon n° 6) suffit à faire fondre un énorme champignon siégeant sur la joue droite et constitué par un épithélioma baso-cellulaire et à amener la cicatrisation le 35^e jour. Cette action rapide fut sans lendemain ; il y eut récurrence. Notons que si la recherche de la

syphilis fut négative, la cuti-réaction à la tuberculine se montra très positive.

Nicolas et Massia (1914) rapporte des faits analogues. Femme de vingt-six ans. Ulcération à quatorze ans, de l'aile droite du nez, reste sans soin pendant six ans. A vingt ans, elle est traitée par la radiothérapie et guérit rapidement; elle réapparaît trois mois après, elle est extirpée chirurgicalement. Une ulcération semblable qui s'était développée au même moment au niveau de la commissure labiale droite guérit par la radiothérapie. Au moment où la malade est vue, elle présente cependant une ulcération du dos du nez envahissant la partie supérieure du sillon naso-génien et la région sous-palpébrale; une autre au niveau du canthus interne gauche; une petite exulcération au niveau de l'aile gauche du nez.

Les travaux de l'Institut Pasteur de Tunis et d'Alger ont attiré l'attention sur la fréquence inattendue du xeroderma pigmentosum dans la race arabe et le développement consécutif de l'épithélioma. En voici deux cas fort différents par l'âge des sujets.

Jamin (1922-1924). Il s'agit de cette fillette arabe qui a subi, ainsi que nous l'avons vu, un traitement opothérapique par absorption de glandes surrénales fraîches, sans résultat. En avril 1923, elle présente un épithélioma de la lèvre inférieure du diamètre d'une petite lentille; l'accroissement se fait rapidement surtout en hauteur, en quinze jours celle-ci passe de 3 m/m à 1 cm 5. Cette lésion céda presque aussi

rapidement qu'elle s'était développée à la radiothérapie. Deux mois après (juin 1923) tout était cicatrisé et aucun point suspect nouveau n'était apparu. En septembre 1923, la lésion épithéliomateuse de la lèvre a disparu sans laisser de traces pour un observateur qui n'aurait pas vu la lésion constituée. D'une façon générale, l'état s'est plutôt aggravé localement, la santé générale restant florissante. Une croûte sur la paupière inférieure droite recouvre une zone non ulcérée ni érodée. Le prurit a disparu.

Junès (1922) a obtenu des résultats appréciables par ce traitement chez un homme de soixante ans; le début remontait à deux ans environ. De nombreux petits nodules, très durs, soulèvent la peau à la manière de grains de plomb. Sur tout le côté frontal gauche, depuis la région du sourcil jusqu'à la bordure du cuir chevelu et empiétant en partie sur la tempe, s'étale un vaste néoplasme ulcéré et végétant. Son début remonte à une douzaine d'années. A l'œil droit, une ulcération immobilise les deux paupières.

Sous l'influence de la radiothérapie, le néoplasme frontal a presque entièrement disparu et s'est réduit à deux petites ulcérations plates, de la dimension d'un pois et séparées par un pont de tissu sain. L'ulcération de l'œil droit a regressé elle aussi, mais d'une manière beaucoup moins accusée.

Trisca-Petre (1923) rapporte un cas en cours de traitement. C'est un garçon de six ans; le début remonte à deux ans. La joue droite est le siège d'une production verruqueuse

de la grosseur d'une noix. Même lésion à la joue gauche. Quatre séances de rayon X ont produit des modifications favorables : la verrue de la joue droite après avoir augmenté de volume est tombée spontanément sans laisser d'ulcération sous-jacente.

L'on ne peut, néanmoins, attribuer sans hésitation ce résultat à la radiothérapie quand on se rappelle avec quelle facilité disparaissent spontanément ces lésions de la phase pré-épithéliomateuse.

Nicolas, Favre et Dupasquier (1927) ont obtenu de bons résultats chez une femme de trente ans dont les tumeurs étaient apparues cinq à six ans auparavant. Elle présentait principalement un petit épithélioma, type baso-cellulaire, au-dessous et en dehors de l'œil gauche, sous forme d'un petit bouton accompagné de démangeaison. Dix séances de rayon X le firent disparaître.

Nous allons envisager successivement les résultats de ce traitement, d'abord les résultats immédiats, puis les résultats lointains. Dans chacun de ces paragraphes, nous verrons ce qui concerne d'une part le xeroderma pigmentosum, et d'autre part l'épithélioma lui-même. Et en dernier lieu, l'influence du traitement sur les ganglions. Des observations que nous avons pu atteindre, nous avons pris les plus complètes à ce point de vue ; et cependant elles pèchent trop souvent par leur silence ou tout au moins leurs indications trop brèves.

Ces résultats ne concernent pas du tout l'emploi de la radiothérapie pénétrante.

Résultats immédiats.

1° Pour le xeroderma pigmentosum. — Ces résultats sont très variables. Rappelons le fait de Scherber, cité au chapitre de la pathogénie : l'application pendant dix minutes de rayon X sur la peau du dos d'un petit malade détermina dans la suite : rougeur, vésiculation et plus tard pigmentation. Donc, aggravation des lésions.

Perrin et Dupeyrac obtinrent à la même époque un résultat tout différent par l'application de rayons X sur la figure de leur malade. Non seulement les lésions cutanées ne furent pas exagérées, mais les taches pigmentaires qui existaient auparavant pâlir sous l'influence du traitement, semble-t-il.

Mais des actions aussi nettes, bien que diverses, sont très rares. Les auteurs ne parlent pas, et pour cause, des résultats tant immédiats que lointains obtenus par ce traitement sur la dermatose de Kaposi. Ils sont conduits à la même constatation que Nicolas et Favre : si l'influence curative de ce traitement de l'épithélioma est incontestable, les lésions xérodermiques, érythème et troubles pigmentaires n'en persistent pas moins comme par le passé.

Il est curieux de noter la disparition du prurit (Jamin, Nicolas, Favre et Dupasquier) qui accompagne parfois ces lésions.

2° Pour l'épithélioma. — Il est évident, en effet, que sous l'influence de la radiothérapie, l'épithélioma subit, sur le coup, d'heureuses modifications. Parfois, il disparaît momentanément, puis récidive. Plus souvent, il en apparaît, malgré les irradiations, sur d'autres points des téguments. Enfin, il est des cas où la radiothérapie après avoir amené une réduction de la tumeur semble ne plus pouvoir continuer son action curative et reste sans résultat.

Dans ce cas la tumeur est desséchée, affaissée, réduite de moitié (Balzer et Merle) mais subsiste néanmoins en dépit du traitement. Dans le cas inopérable d'Audry le résultat se tint à une notable diminution de l'épithélioma. Un résultat plus remarquable encore est obtenu par Junès : le néoplasme qui s'étendait de la région sourcilière à la bordure du cuir chevelu fut réduit à deux ulcérations de la dimension d'un pois.

Il arrive qu'au bout d'un certain temps les téguments présentent une radio-résistance. Ainsi dans l'observation de Rouvière, à trois reprises, les rayons X se montrèrent efficaces dans la destruction des saillies et des ulcérations épithéliomateuses. A la quatrième, il n'en fut plus rien, l'ulcération creusant en profondeur perfora l'aile droite du nez malgré le traitement; il fallut recourir à l'exérèse.

Il est des cas plus complexes. L'ulcération guérit par la radiothérapie, puis devant la récidive, on dut faire l'ablation chirurgicale de la lésion, alors qu'une ulcération semblable

développée simultanément en un autre point du visage guérit par les radiations (Nicolas, Massia, Gâté et Pillon).

La disparition pour une très longue période de l'épithélioma est exceptionnelle ainsi que nous le verrons.

Résultats lointains.

Il ne saurait en être question en ce qui concerne les lésions xérodermiques dont l'évolution continue; il n'y a pas d'amélioration de l'état local. Parfois même, bien que les tumeurs soient disparues, il y a aggravation de l'état local, la santé générale restant florissante (Jamin).

Pour l'épithélioma. — La récurrence est fréquente (Nicolas et Massia) dans les mois qui suivent sinon dans les semaines (Montpellier). Même lorsque la disparition de la lésion paraît définitive, le traitement n'entrave pas la tendance des téguments aux productions néoplasiques en d'autres points. Et malgré cette amélioration locale le sujet n'en tend pas moins vers la cachexie qui, de ce fait, peut être retardée (Perrin et Dupeyrac).

La radiothérapie fait également sentir ses bons effets sur les adénopathies. L'adénite sous-maxillaire disparaît en même temps que l'ulcération épithéliomateuse et la saillie verruqueuse (Perrin et Dupeyrac).

Deux mois après le traitement de l'épithélioma inopérable, Audry constate des adénites sous-maxillaires un peu moins volumineuses et plus mobiles; mais elles sont encore difficilement opérables.

Radiumthérapie

Le traitement des tumeurs du xeroderma pigmentosum par le radium a été mis en œuvre pour la première fois, quatre ans après les premiers essais de radiothérapie. Malgré les bons résultats obtenus, cette méthode n'est pas d'emploi courant; cela tient surtout à la rareté des sels de radium.

C'est Stein (1907) qui en fit le premier emploi. Il s'agissait d'une femme de trente-sept ans chez qui, des tumeurs de la face étaient apparues à dix-sept ans (nez et paupières). Après différents traitements, elle fut soumise au radium. Les résultats satisfaisants qui suivirent l'application furent analogues à ceux obtenus par la radiothérapie.

Covisa (1913) obtint par ce traitement la guérison d'un épithélioma. Femme de vingt-cinq ans. La technique employée fut la suivante : 10 milligrammes de bromure de radium. Intensité d'irradiation de 1 m/m d'unité d'uranium sans filtre. Il y eut sept séances de une heure chacune, en trois à quatre semaines. Huit autres séances eurent lieu pour la moitié inférieure de la face.

D'autres auteurs : Pendergrass et Ravdin (1923), Vilano (1924), ont employé également le radium.

Nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Degrais, l'observation suivante inédite :

« L'enfant Gaston B... nous est envoyé par le Docteur Darier, le 22 juin 1922. Il est alors âgé de neuf ans.

Il présente un xeroderma ayant débuté environ six ans auparavant, à la suite d'une rougeole et sur lequel, de place en place, des points de dégénérescence épithéliomateux ont fait leur apparition.

Chacun de ces petits épithéliomas, qui siégeaient à la face et qui étaient de dimensions variables, a été traité par un ou plusieurs tubes juxtaposés d'une teneur variant de huit à quinze milligrammes de Radium-élément.

Suivant l'épaisseur de la lésion, les tubes furent appliqués tantôt sans autre filtre que leur propre paroi (cinq dixième de millimètre de Platine), tantôt avec adjonction d'une gaine d'argent de un millimètre; le filtrage secondaire était assuré par deux à trois millimètres de liège et autant de gaze.

Les temps d'application, régis par les caractères cliniques ont varié de trois à quinze heures.

L'intensité des différents traitements a oscillé entre 0,36 m. c. d. et 1,8 m. c. d.

Il n'y avait pas de ganglions ».

Remarquons en passant la présence de la rougeole à l'origine de ce xeroderma pigmentosum; Urnena (1919) signale un fait semblable et la rougeole lui semble avoir été le point de départ de l'affection. Vidal (1883) vit une varioloïde être suivie de la cicatrisation des lésions ulcéreuses.

Observation personnelle

Louis C..., né le 13 novembre 1922, est présenté le 24 septembre 1926 au centre anti-cancéreux de Rennes.

Les antécédents héréditaires n'offrent rien de particulier, hormis une arrière-grand'mère décédée d'un néoplasme utérin. Les parents bien portants ne sont pas consanguins. Le père est cantonnier. Pas d'antécédents collatéraux.

La maladie aurait débuté en 1924. Sur la figure de l'enfant apparaissent de la rougeur, puis des taches brunes, lenticulaires et des croûtelles. Dès cette époque, la conjonctive présente des lésions : l'enfant fut, en effet, soigné pour les yeux. L'attention ne fut attirée vers la peau que plus tard ; elle n'avait vraisemblablement été considérée qu'atteinte par un vulgaire « coup de soleil ».

Depuis un mois (août 1926) la région malaire gauche est le siège d'une grosse tumeur qui se développe rapidement. Un traitement par l'électrolyse a été tenté : la tumeur n'en a pas moins continué à grossir.

La biopsie décele un épithélioma pavimenteux spino-cellulaire.

La peau du visage est terne, grisâtre ; des taches la par-

sément, les unes jaunâtres, les autres plus foncées, brunâtres. Il y a des plaques d'exfoliation.

La tumeur siège sur la joue gauche à deux centimètres au-dessus et en dehors de la commissure labiale. Son volume est celui d'un petit œuf. Elle est ulcérée, saignante, noirâtre par places.

Le traitement curiethérapique auquel elle est soumise, amène sa disparition et le retour de l'enfant dans sa famille.

Le 3 novembre 1927, l'enfant est de nouveau ramené au Centre.

De la première lésion située sur la joue gauche, il ne subsiste plus qu'une toute petite cicatrice entourée d'une zone saine de quatre centimètres de diamètre. La masse épithéliomateuse a disparu entièrement. Sur cette joue, depuis le traitement curiethérapique aucun bouton n'est apparu.

L'état du cuir chevelu ne révèle rien de particulier. La partie médiane du front a une pigmentation peu intense. La région temporale droite est le siège de taches brunes, larges et nombreuses, que l'on rencontre également en avant de l'oreille ainsi que de nombreux poils follets. Une petite excération s'est développée à un centimètre et demi de l'angle externe de l'œil droit. La joue gauche présente quatre petits boutons disposés en quadrilatère entre le lobule de l'oreille et la commissure labiale ainsi que la cicatrice reliquat de la tumeur antérieure. Les paupières inférieures présentent de l'ectropion, plus marqué à droite qu'à gauche. De même

que la paupière inférieure droite, le nez porte de petites lésions couvertes d'une croûte noirâtre qui tombe et se reforme sans cesse.

Il y a un mois, survint un gonflement de toute la moitié droite de la lèvre supérieure; il lui succéda une petite tumeur qui s'ulcère et se développe progressivement.

Actuellement (novembre 1927) la lèvre supérieure droite présente un énorme champignon ayant comme dimensions : six centimètres de large sur trois centimètres de haut; il fait une forte saillie sous la muqueuse de la lèvre. La plus grande partie de la lèvre est infiltrée; l'extrémité inférieure est noirâtre, creusée en cratère.

Tout autour et sur toute la face se trouvent des verrues, les unes cornées, les autres constituées par un tissu mou présentant le volume d'un gros grain de mil. Il en existe aussi sur la face dorsale du nez. Enfin les deux joues sont le siège d'une masse épithéliomateuse.

La région mentonnière présente de nombreuses taches à pigmentation brune. Le cou est également d'une pigmentation intense. La région sous-mentonnière et la partie antérieure et médiane est dépourvue de pigmentation.

Le dos des mains jusqu'au quart inférieur de l'avant-bras présente les mêmes taches avec une ligne de démarcation sur le rebord radial. La peau est rugueuse et sèche.

La peau des jambes est sèche avec quelques élevures cornées.

Les parties du corps qui ne sont pas exposées à l'air n'ont absolument rien; les autres régions présentent la pigmentation caractéristique.

L'examen clinique ne décèle rien de particulier dans l'organisme de l'enfant.

Examen histologique (voir ci-dessus le chapitre Anatomie pathologique).

Le traitement. — Les applications de radium ont eu lieu trois fois.

La première fois :

Le 24 septembre 1926. — Radiumpuncture de la lésion par trois aiguilles de deux millimètres de platine et six de un. Les aiguilles sont enlevées le :

1^{er} octobre. — Filtre : 0 m/m 5 P t. — Durée : 168 H. — M. g. E. : 12. — M. C. D. : 15.

La seconde fois :

Le 25 novembre 1927. — Radiumpuncture du champignon de la lèvre supérieure par six aiguilles de deux millimètres P t.

Le 10 décembre 1927. — On enlève les aiguilles.

Filtre : 0 m/m 5 P t. — Durée : 336 H. — M. g. E. : 12. — M. C. D. : 30.

La troisième fois :

Le 18 avril 1928. — Masque de cire de 7 m/m d'épaisseur, recouvrant le front, les joues, le menton et chargé de

vingt aiguilles de deux et vingt-quatre aiguilles de un millimètre de platine.

Le 22 avril 1928. — On enlève le masque. L'application discontinue a duré en tout 47 heures.

Filtre : 0 ^m/_m 5 Pt. — Durée : 47 H. — M. g. E. : 64.
— M. C. D. : 22.

A ce moment, les parents décident le retour de l'enfant dans sa famille ».

Les résultats obtenus par le radiumthérapie dans ces différents cas ont été nuls à l'égard du xeroderma lui-même qui n'en a pas été influencé.

Le résultat immédiat à l'égard des tumeurs a été leur disparition rapide dans les différents cas.

Plus intéressant encore est le résultat lointain. Il n'y a pas de récurrence immédiate. Dans le cas du Docteur Degrais, « les petites tumeurs n'ont pas réapparu ». Chez notre petit malade, treize mois après le premier traitement de la grosse tumeur qui siégeait sur la joue gauche, « il ne subsistait plus qu'une toute petite cicatrice entourée d'une zone saine ». De même, la tumeur de la lèvre qui se développa ultérieurement, après traitement fut remplacée par un tissu cicatriciel.

L'action élective du radium reste cantonnée à la tumeur ; elle ne modifie pas le terrain xérodermique. Malgré lui, l'apparition de nouvelles petites tumeurs n'en continue pas moins ; « il s'en développe de temps en temps de nouvelles ; mais pas de récurrences » (Degrais). Des applications nouvelles de

radium entraînent leur disparition. Nous n'avons pas rencontré de résistance plus ou moins tardive au radium, alors qu'elle se voit parfois au cours de la radiothérapie. L'absence de récurrence rapide est loin d'être la règle dans cette radiothérapie (Nicolas et Massia, Montpellier). Un nombre croissant de cas traités par le radium permettra une opinion définitive sur la supériorité de ce traitement.

Conclusions

- I. — L'épithélioma est une complication fréquente au cours de la dernière période du xeroderma pigmentosum.
- II. — L'ensemble des observations que nous avons analysées, montre que le traitement par les caustiques, la cautérisation ignée et les essais opothérapiques est inefficace même dans les cas limités.
- III. — L'exérèse, qui doit être large, ne peut être indiquée que pour des tumeurs uniques ou très peu nombreuses et petites.
- IV. — La radiothérapie simple de ces tumeurs développées sur le xeroderma pigmentosum est un traitement plus efficace que les précédents. Elle est cependant frappée parfois d'impuissance après un emploi de durée variable (radio-résistance). De même, elle est suivie, bien que plus rarement, de récédive rapide. Les appréciations doivent être réservées en ce qui concerne l'emploi de la radiothérapie pénétrante, dont les résultats thérapeutiques sont différents.

V. — La radiumthérapie, à en juger par les deux observations que nous rapportons en détail et par deux cas publiés antérieurement, n'a pas, jusqu'à présent, offert ces inconvénients. Si elle n'arrête pas l'évolution épithéliomateuse, elle n'en conserve pas moins son action efficace à l'égard des nouvelles formations épithéliomateuses. Elle n'est pas suivie de récurrence précoce.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

H. ROGER.

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

Bibliographie

- ABRAHAM. — *British Journ. of Derm.*, p. 331, 1896.
- ALLEN (C.-W.). — X rays in xeroderma pigmentosum. *Journal of Cut. Dis.*, p. 565, 1903.
- DE AMICIS. — Due novi casi di xeroderma pigmentosum epitel. in bambini della stessa famiglia. *Giornale italiano delle mal. vener. e della pelle*, p. 340, 1894.
- ANDERSON (M.-C.). — Note of a rare form of skin disease, xeroderma pigmentosum. *British med. Journal*, p. 1284, 1889.
- ARCHAMBAULT. — De la dermatose de Kaposi (xeroderma pigmentosum). *Thèse*, Bordeaux, 1890.
- ARNOZAN. — Un cas de xeroderma pigmentosum. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 365, 1888.
- AUDRY. — Sur un cas de xeroderma pigmentosum de Kaposi sans pigmentation. *Annales de Derm. et de Syph.*, p. 199, 1907.
- BALZER et MERLE. — Xeroderma pigmentosum avec épithélioma de la face. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 489, 1906, et *Annales de Derm. et de Syph.*, p. 1054, 1906.

- BANDLER (V.) — Zur Histologie der Melanosis lenticularis progressiva, xeroderma pigmentosum. *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, t. 76, p. 9, 1905.
- BARRÉ. — Contribution à l'étude du lentigo épithéliomateux. *Thèse*, Paris, 1889.
- BECK (C.). — Uber das xeroderma pigmentosum Kaposi. *Zeitschrift f. Kaposi*, p. 223, 1900.
- BRAUDWEINER. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1908, t. 87, page 427.
- BRAULT et ARGAUD. — *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, t. XXV, p. 676-681, 1913.
- BRAYTON. — Xeroderma pigmentosum. *Journ. of. Cut. Dis.*, 1892, p. 129.
- BRIGIDI et MARCACCI. — Giornale italiano delle mal. vener. e della pelle. Milano, 1888, d'après *Annales de Derm. et Syph.*, 1889, p. 118.
- BROWN-HUNTER. — Notes of three cases of xeroderma pigmentosum or dermatosis Kaposi. *British med. Journal*, 1889, p. 69.
- COUILLAUD. — *Société de Derm. et de Syph.*, 12 mai 1898, et *Annales de Derm. et de Syph.*, 1898, p. 443.
- COVISA. — Xeroderma pigmentosum : épithélioma guéri par le radium. *Actos dermo sifiligraficas*, avril-mai 1913, p. 217, in *Annales de Derm. et de Syph.*, 1916-1917, t. VI, p. 542.

CROCKER (H.-R.). — *British med. Journal*, 1884, p. 58 et 60.

— *British med. Journal*, 1896, p. 442.

— *British med. Journal*, 1907, p. 202.

CUPERUS (J.). — Ein Fall von xeroderma pigmentosum mit Augenleiden. *Archiv. f. Augenheilkunde*, 1908, p. 178.

DANLOS. — *Annales de Derm. et de Syph.*, 1897, p. 1.129.

DUBOIS-HAVENITH. — *Journal de méd. de la Soc. des Sc. méd. de Bruxelles*, octobre 1885, d'après *Annales de Derm. et de Syph.*, 1886, p. 456.

DUBREUILH. — Lentigo malin des vieillards. *Annales de Derm. et de Syph.*, 1894, p. 1092.

— Epithéliomatose d'origine solaire. *Annales de Derm. et de Syph.*, 1907, p. 387.

DU CASTEL. — *Annales de Derm. et de Syph.*, 1894, p. 435; 1895, p. 647; 1902, p. 428.

DUFOUR. — Un cas de xeroderma pigmentosum avec épithélioma de la face. *La Clinique*, 1901, n° 4.

DÜHRING. — A case of the so called xeroderma (or Parchment skin) of Hebra. *American Journal of med. sciences*, 1878, p. 424.

DURAND et EMERY. — Sur un cas de xeroderma pigmentosum de Kaposi. *Lyon Médical*, 1914, p. 320.

ELSENBERG. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1890, t. 22, p. 49.

FALCAO (Z.). — *Annales de Derm. et de Syph.*, 1896, page 1.210.

FAWCETT. — Kaposi's disease. *British med. Journal*, 1905, p. 991.

FOX (COLCOTT). — *Journal of Cut. Dis.*, 1906, p. 333.

FRANCOZ (P.). — Contribution à l'étude du xeroderma pigmentosum. Lyon, 1905.

FREYSE (R.). — Über xeroderma pigmentosum. *Inang. Diss. Kiel*, 1903.

FUNK. — *Gazeta lekarska, Warschan*, 1874, d'après Schütte.

GEBER. — Über eine seltene Form von Nævus der Autoren (*Vierteljahr. f. Derm. u. Syph.*, 1874, p. 3.

GREEFF. — Über Augenerkrankungen bei xeroderma pigmentosum. *Archiv. f. Augenheilkunde*, t. 49, p. 99.

GUSZMANN (J.). — Carcinomatös degeneriertes xeroderma pigmentosum in einem 8 jährigen Kuaben. *Ungar med. Presse*, 1904, p. 616, d'après *Annales de Derm. et de Syph.*, 1908, p. 478.

HALLOPEAU. — *Annales de Derm. et de Syph.*, 1893, p. 483.

HERXHEIMER et HILDEBRANDT. — *Münchner med. Wochenschrift*, 1900, p. 1.099.

HUTCHINS (M.-B.). — The clinical history of a case of xeroderma pigmentosum. *Journal of cut. Dis.*, 1893, p. 402.

JAMIESON. — Xrays in xeroderma pigmentosum. *The Lancet*, London, 1903, p. 105.

- JAMIN (H.). — Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, fasc. I, avril 1924, pages 129 et 133.
- JARISCH (A.). — Specielle Pathologie und Therapie der Notnagel, t. 24, p. 793.
- JUNÈS. — Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, t. XXII, 1924, p. 226 et *Bulletin Soc. méd. des Sc. de Tunis*; n° 10, octobre 1922.
- KAPOSI (M.). — Leçons sur les maladies de la peau. Trad. Besnier et Doyon, t. II, 1881, Paris.
- *Vierteljahr f. Derm. u. Syph.*, t. 18, 22, 28, 42, 47, 48, 51; années 1886, 1890, 1894, 1898, 1899, 1900.
- KREIBICH. — Über Geschwülste bei xeroderma pigmentosum von Kaposi als Beitrag zur Kenntniss der Medullarkrebses der Haut. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1901, t. 57, p. 123.
- KÜDISCH (W.-M.). — D'après *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1906, t. 80, p. 298.
- LOMHOLT (S.). — A case of xeroderma pigmentosum treated with carbon dioxide. *Hosp. Tid.*, Kbenh, 1917.
- LOUSTE, CAILLIAU, DUCOSATIOUX et LOTTE. — Xeroderma pigmentosum tardif. *Bulletin de la Soc. de Derm. et Syph.*, n° 2, février 1927.
- Löw (O.). — Beitrag zur Kenntniss des xeroderma pigmentosum. *Dermat. Zeitschrift*, Berlin, 1906, d'après *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1907, p. 364.

- LÖWENBACH (G.). — Handbuch der Hautkrankheiten, t. 3, 1904, p. 240.
- MANIEUX. — Des tumeurs mélaniques et de leur généralisation dans le xeroderma pigmentosum de Kaposi. *Thèse de Lyon*, 1921.
- MENDÈS DA COSTA. — Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde, 1899, t. I, p. 984, d'après *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1904, p. 1.117.
- MONTHUS (A.). — Des altérations oculaires dans le xeroderma pigmentosum. *Annales de Derm. et de Syph.*, 1902, p. 673.
- MONTPELLIER (J.). — Un cas de xeroderma pigmentosum. *Bull. soc. de Derm. et de Syph.*, 1918-1919, p. 325-356.
- Note au sujet d'un cas de xeroderma pigmentosum rencontré en Algérie. *Archives Institut Pasteur de Tunis*, 1919-1920, p. 154.
- NEISSER. — Über das xeroderma pigmentosum (Kaposi). Lioderma essentialis cum Melanosi et Telangiectasia. *Vierteljahr f. Derm. u. Syph.*, 1883, t. 15, page 47.
- NEUMANN. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1899, t. 48, p. 249.
- NICOLAS (J.) et FAVRE (M.). — Deux observations pour servir de contribution à l'étude clinique et histologique du xeroderma pigmentosum. *Annales de Derm. et de Syph.*, t. VII, 1907, pages 536-549.

NICOLAS (J.), FAVRE (M.) et DUPASQUIER (D.). — Du cancer mélanique dans le xeroderma pigmentosum. *Annales de Derm. et de Syph.*, n° 8 et 9, 1927, page 457.

NICOLAS, MASSIA, GATÉ et PILLON. — Sur un cas de xeroderma pigmentosum. Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 31 mars 1914 et *Lyon Médical*, n° 15, 12 avril 1914.

NICOLLE (CH.) en collaboration avec A. CUÉNOD, E. CONSEIL, G. BLANC et CH. LEBAILLY. — Sur dix cas de xeroderma pigmentosum observés en Tunisie. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1919-1920, t. XI, pages 138 et suivantes.

PENDERGRASS (E.-P.). et RAVDIN (I.-S.). — A report of two cases of malignancy in xeroderma pigmentosum and their response to radium. *Urol. et cut. Review. Saint-Louis*, 1923, pages 208-210.

PER. — *British Journal of Derm. and Syph.*, 1926.

PERRIN. — *Journal des mal. cut. et syph.*, 1896, p. 154.

PERRIN et DUPEYRAC. — Xeroderma pigmentosum avec néoplasies guéries par la radiothérapie. *Marseille Médical*, 1905, p. 730.

PICK. — Uber melanosis lenticularis progressiva. *Vierteljahr. f. Derm. u. Syph.*, 1884, page 3.

— *Congrès de Dermatologie de Prague*, 1889.

- PICK. — Uber ein Fall Mélanosis lenticularis. *Festschrift f. J. Neumann*, Vienne, 1900, page 1.009.
- PIÉCHAUD. — *In thèse Archambault*.
- POLLITZER (S.). — Remarques sur l'histologie du xeroderma pigmentosum. *Journal of cut. Dis.*, 1892, p. 133.
- PRINGLE. — *British Journ. of Derm.*, 1897, page 157.
- PUJOL (M.). — Sur un cas de xeroderma pigmentosum. *Bulletin de la Soc. de Derm. et de Syph.*, 1918-1919, pages 174-177.
- QUINQUAUD. — *Congrès de Dermatologie*, Paris, 1889.
- ROTCH (T.-M.). Mélanosis lenticularis progressiva. *Archiv. of Pædiatrics*, 1898, t. 15, p. 881, d'après *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1899, p. 512.
- ROUVIÈRE. — Le xeroderma pigmentosum. *Thèse*, Toulouse, 1910.
- RÜDER (W.). — Uber epithelial-carcinom der Haut bei mehreren Kindern einer Familie. *Inang Diss.*, Berlin, 1880.
- SEQUEIRA (J.-H.). — *Derm. Society of London*, 13 juin 1906 et *Brit. Journ. of Derm.*, 1906, p. 253.
- SCHONNEFELD. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1912, t. 104, page 47.
- SCHÜTTE. — *Dermat. Zeitschrift*, 1894, t. 1, page 429, d'après *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1895, page 436.
- STERN. — Mélanosis lenticularis progressiva (Pick). *Archiv. f. Derm u. Syph.*, 1891, page 713.

- TAYLOR (R.-W.). — *Journal of cut. Dis.*, 1877.
- TENNESON et DANSEUX. — *Annales de Derm. et de Syph.*,
1893, page 1.181.
- TETERJANZ (M.). — Xeroderma pigmentosum (Kaposi) bei
zwei verwandten Familien. *Inang. Diss.*, Ber-
lin 1902.
- TRISCA-PFTRE. — Xeroderma pigmentosum, trois observa-
tions nouvelles, préface de H. Gougerot. Paris,
1923, Maloine.
- STEIN. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1907, page 340.
- UNNA. — *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, t. 17, 1893, p. 511.
— *Congrès de Dermatologie de Paris*, 1889.
— *Histopathologie der Hautkrankheiten*, Berlin,
1894, page 721.
— Fall von xeroderma pigmentosum. *Archiv. f.*
Derm. u. Syph., 1902, t. 61, page 204.
- VELHAGEN (C.). — Beitrag zur Kenntniss des xeroderma pig-
mentosum. *Archiv. f. Augenheilkunde*, 1903, t. 46,
page 232.
- VIDAL. — De la dermatose de Kaposi (xeroderma pigmen-
tosum). *Annales de Derm. et de Syph.*, 1883,
page 621.
- VILLANO (M.). — La Curieterapia nello xeroderma pigmen-
toso. *Riforma med.*, Napoli, 1924, pages 172-174.
- ZUMBUSCH (VON). — Wiener Klin. Wochenschrift, t. 18,
1905, p. 592, d'après *Arch. f. Derm. u. Syph.*,
t. 68, 1905, p. 437.



Saumur. — Imprimerie, M. CHEVALIER.



